

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) adalah suatu komplikasi imunologi kusta yang serius, menyebabkan peradangan pada kulit, saraf dan organ lain. Penyebab dan faktor risiko ENL merupakan komplikasi reaksi kekebalan pada kusta. Hal ini sebagian disebabkan oleh deposisi antigen *M.leprae* dan antibodi kompleks (Fitness,2002). Komplek ini beredar di darah dan dapat mengendap dalam jaringan, terutama di dinding pembuluh darah kecil dan menyebabkan vaskulitis (Lockwood,2011), dan pelepasan enzim-enzim yang merusak jaringan di organ atau jaringan yang diserang oleh *M.leprae*. Selain itu sistem kekebalan tubuh mengaktifkan sel makrofag dan sel T yang menyerang dan membunuh bakteri (Lockwood 2011; Kahawita 2008). Peradangan ini ditandai dengan adanya nodul kemerahan di kulit yang teraba panas dan nyeri, neuritis, artralgia dan gejala sistemik berupa malaise dan demam, secara histopatologi ditandai dengan adanya infiltrasi netrofil disekitar lesi dengan tanda peradangan kronis (Kahawita,2008 ; Lockwood,2011).

ENL dapat menyebabkan kecacatan dan disabilitas sehingga kualitas hidup penderita menurun. Penanganan yang baik pada ENL akan menurunkan angka kecacatan. ENL dapat timbul pada sebelum dan saat pengobatan, bahkan setelah pengobatan (Sampaio,2000 ; Naaf,2006). ENL dapat terjadi pada beberapa episode baik akut maupun kronik (Pocatera,2006; Kahawita, 2008).

ENL terjadi pada kusta tipe multibasiler (MB). Reaksi ENL ditemukan terjadi antara 19-26 % dari kasus kusta tipe MB di Nepal, India dan Thailand (Pocatera,2006 ; Kahawita,2008).

Di Indonesia di RSUD Dr. Sutomo Surabaya ditemukan 24% penderita kusta MB mengalami reaksi ENL. (Listiawan, 2011).

Indonesia merupakan negara dengan insiden terbanyak ketiga di dunia penderita kusta setelah India dan Brazil. Pada tahun 2012 jumlah kasus baru tercatat 18.994 orang dan jumlah kasus terdaftar 22.390 orang dengan angka prevalensi 0,86 per 10.000 penduduk, dan 80,96 % diantaranya merupakan kusta tipe multibasiler (MB) (WHO, 2013).

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) terdapat 2 tipe kusta yakni kusta multibasiler (MB) dan pausibasiler (PB). Pada penderita kusta tipe MB *M.leprae* sangat banyak di dalam dan luar makrofag dan berkumpul membentuk globi. Pada jaringan saraf dapat menunjukkan beberapa kerusakan struktural dan infiltrasi seluler. Selain itu, sel Schwann, sel perineural, akson, intraneural makrofag saraf dermal dapat mengandung basil. Kerusakan saraf terjadi secara bertahap, lambat dan sering tanpa disadari sampai terlambat (Montes,2011). Kekebalan pada tipe lepromatus dikaitkan dengan tidak lengkap adanya *M.leprae* respon imunitas seluler (CMI) (Franceschi,2009). Hal ini juga terlihat dari kurangnya respon hipersensitivitas tipe lambat / *Delayed type Hypersensitivity* (DTH) menanggapi uji subkutan dengan lepromin, namun disisi lain penderita kusta *Lepromatous* (LL) mampu memberikan respon imun seluler (CMI) yang normal terhadap bakteri lain (Madan,2011).

Kejadian reaksi kusta ENL, berhubungan dengan perubahan aktivitas sitokin pada penderita (Iyer, 2007). Profil sekresi IFN- γ , IL-4 pada kulit penderita kusta pada sel T bergeser polarisasi ke fenotipe tipe-1 (Verhageen, 1998).

Pada saat reaksi ENL terjadi peningkatan serum *Transforming growthfactor- β* (TGF- β), interferon gamma (INF- γ), interleukin-10 (IL-10), IL-6, IL-8 dan IL-1B, sedangkan IL-4 dan IL-5 tetap tidak berubah (Yamamura,1992).

Kehadiran sejumlah basil dalam kusta tipe MB menunjukkan ketidakmampuan makrofag untuk mengolah mikroorganisme. Hal ini dapat dijelaskan oleh kehadiran sitokin yang menghambat aktifitas anti mikroba dari makrofag yaitu TGF- β (Queresma,2012). TGF- β merupakan produk dari makrofag yang telah diaktifkan dan merupakan sitokin yang paling menarik karena mempunyai fungsi imunoregulator yang besar serta berfungsi ganda (Goulart,2000). TGF- β dapat mengatur berbagai sel imun seperti limfosit, makrofag dan sel dendrit. TGF- β memiliki efek immunosupresif kuat pada sel B, sel CD41 T, sel CD81 T, APC dan makrofag (Gorelick, 2002).

Sitokin TGF- β juga mempunyai aktifitas makrofag penekan. Hal ini telah dibuktikan dalam penyakit yang disebabkan oleh parasit intraseluler dan pada lesi kulit penderita kusta tipe MB. (Silva,1991). TGF- β merupakan produk yang diaktifkan oleh monosit, diantara sel-sel inflamasi lainnya, yang mempunyai efek imunoregulator (Taylor,2006).

Sitokin TGF- β merupakan pro-inflamasi yang ampuh dan immunosupresif, disamping efek pada pertumbuhan sel dan diferensiasi, TGF- β memainkan peran dalam penekanan respon sel T, juga menghambat IFN- γ dan IL-2 serta memiliki kemampuan untuk menghambat aktifitas kerusakan makrofag dengan menekan produksi antara faktor oksigen reaktif dan nitrogen reaktif yang menyebabkan progresifitas infeksi (Gorelick,2001). Pada saat terjadi reaksi ENL kadar TGF- β meningkat, hal ini berkaitan dengan peran makrofag untuk mendeteksi basil yang dapat difagosit, sehingga akan memperkuat respon imun (Goulart,2000).

Kejadian reaksi ENL diperantarai oleh reaksi imunologi antigen-antibodi yang sesuai dengan reaksi hipersensitivitas tipe III menurut Comb and Gell (Naaf,2006, Fava,2012). Pada saat reaksi ENL terjadi peningkatan antigen yang berasal dari sejumlah besar bakteri *M.leprae* yang mati dan bereaksi dengan antibodi yang ada dalam tubuh, juga terdapat penurunan fungsi sel T supresor dan peningkatan kadar *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) (Khanolkar, 1995). Selain itu peningkatan ekspresi mRNA untuk T helper 2 (Th2) sitokin IL-4, IL-5 dan IL-10 telah ditemukan pada lesi kulit dari penderita kusta tipe MB (Sampaio,2000; Belgaumkar,2007). Sebaliknya T helper 1 (Th1) yang menghasilkan sitokin IL-2, IFN- γ dan TNF- α terkait dengan kusta tipe PB [Yamamura,1992]. Hal ini menunjukkan bahwa diferensial profil sitokin terkait dengan spektrum kusta. (Belgaumkar,2007).

Didalam tubuh *M.leprae* bersifat intraseluler obligat , oleh karena memiliki susunan dinding yang tebal maka bakteri ini bersifat *lisosime resistance* Pada keadaan ini tubuh sangat sulit untuk menghancurkan bakteri. Untuk itu sel melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) yang terdiri dari radikal superoksida O₂ dan peroksida. Oleh karena sifat bakteri *M.leprae* yang intra seluler obligat maka ROS yang dihasilkan berlebihan. Dengan pemberian kortikosteroid akan menyebabkan sintesis protein *Superoxide dismutase* (SOD) dan katalase menurun (*enzym scavenger*) mengakibatkan ROS dalam sel tidak dapat dinetralisir atau diubah menjadi H₂O dan O₂. Selanjutnya ROS akan bereaksi dengan lipid membran sel dan akan terbentuk *Malondialdehyd* (MDA). Keberadaan MDA pada membran sel akan menyebabkan kerusakan membran sel karena terjadi gangguan keseimbangan osmosis dan banyak air masuk kedalam sel dan menyebabkan pembengkakan sel dan terjadi apoptosis sehingga bakteri dan *fragmented bacteria* akan keluar dari dalam sel.

Gejala akut yang terdapat pada ENL diduga menandakan adanya peningkatan fungsi kekebalan alamiah yang berlebihan, yang dicerminkan dengan adanya peningkatan TNF- α , TGF- β dan antibodi IgM anti PGL-1.

Pengobatan utama reaksi ENL adalah kortikosteroid, dimana sebagian besar pemberian dalam jangka waktu lama dapat mencapai 2 – 3 bulan. Kortikosteroid bekerja dengan menghambat proses inflamasi fase awal dan fase lambat serta menurunkan kemotaksis neutrofil dan menghambat sintesis prostaglandin. Obat ini juga menekan imunitas seluler melalui deplesi sel T, khususnya sel T-helper sehingga terjadi perubahan rasio sel T helper dan supresor, dan menyebabkan kekurangan limfokin pro-inflamasi. Pada saat reaksi ENL membaik dan sembuh dosis kortikosteroid diturunkan atau pemberian kortikosteroid dihentikan. Pada saat penurunan penurunan dosis seringkali terjadi reaksi ENL berulang sehingga kortikosteroid harus diberikan lagi seperti dosis semula dan diturunkan perlahan-lahan (Kar, Sharma, 2010). Hal ini dapat berlanjut sampai beberapa episode. Padahal pemberian kortikosteroid dosis tinggi dalam waktu lama akan menimbulkan banyak efek samping dan komplikasi, hal ini karena kortikosteroid menekan sintesa protein (Leal, 2003).

Dengan melihat fenomena diatas, sampai saat ini peran kortikosteroid pada kejadian ENL berulang belum dapat dijelaskan. Pemberian kortikosteroid dengan dosis besar dan jangka waktu lama dapat mencetuskan insufisiensi kortikosteroid jaringan. Kortisol adalah kortikosteroid utama yang disekresi oleh korteks adrenal. Pada orang sehat, bebas dari stress, kortisol disekresi menurut variasi diurnal dibawah pengaruh kortikotropin yang dikeluarkan oleh kelenjar pituitari (Cooper, 2003). Dalam sirkulasi kortisol berikatan dengan globulin. Adanya penyakit infeksi berat, trauma, atau operasi terjadi peningkatan produksi kortisol yang banyaknya sesuai dengan beratnya penyakit. Efek tersebut akan menyebabkan peningkatan produksi *corticotropin*

relasing hormon yang dikeluarkan oleh hipotalamus dan *corticotropin* oleh hipopituitari dan penurunan dalam *feedback negative* dari kortisol. Stimulasi dari aksis *hypothalamic-pituitary - adrenal* dalam kasus ini disebabkan oleh peningkatan kadar sitokin dan faktor lainnya selama peristiwa diatas.(Cooper , 2003).

Selama keadaan penyakit akut kadar *corticosteroid binding globulin* (CBG) menurun secara cepat, menyebabkan peningkatan kadar kortisol bebas dalam sirkulasi. Pada keadaan inflamasi kadar kortikosteroid bebas meningkat hal ini disebabkan oleh lepasnya *CBG* oleh netrofil sehingga kadar kortisol plasma turun. Kortikosteroid eksogen dapat juga menekan produksi *corticotropin relasing hormon* dan *corticotropin* dan dapat mencetuskan atrofi adrenal yang dapat menetap selama berbulan-bulan setelah penghentian terapi kortikosteroid. Kortikosteroid diberikan lebih dari 2 – 3 minggu sudah dapat terjadi penekanan korteks adrenal. Apabila dosis kortikosteroid hendak diturunkan, maka sebaiknya dilakukan secara bertahap (Cooper , 2003).

Pada penelitian Goulart (2000) saat reaksi ENL menghasilkan sitokin utama dari respon Th-2, dengan memproduksi IL-6, IL-8, IL-10 dan TNF- α . Juga ditemukan dalam jumlah signifikan TGF- β didalam serum penderita ENL. Peningkatan kadar TGF- β pada reaksi ENL juga berkaitan dengan gambaran klinis dan imunologi, tingginya kadar TGF- β ini dapat berpartisipasi untuk menekan imunitas selular (Kiszewski,2003)

Pada penderita kusta yang mendapat pengobatan *Multi Drug Therapy* (MDT) akan menyebabkan *M.leprae* mengalami *fragmented*, salah satu bagian dari bakteri yang bersifat antigen yaitu *Phenolic-glycolipid-1* (PGL-1). Dengan adanya antigen PGL-1 akan merangsang pembentukan antibodi IgM anti PGL-1, antibodi inilah akan bereaksi dengan antigen PGL-1 yang baru terbentuk dan ini akan menyebabkan terjadi reaksi ENL (Rojas , 1997). Keberadaan

antibodi terhadap PGL-1 berhubungan dengan banyaknya bakteri (BI) *M.leprae* pada penderita, dimana saat timbul reaksi ENL kadar antibodi IgM anti PGL-1 meningkat (Stevani 1998). Pemeriksaan antibodi IgM PGL-1 juga dapat berguna sebagai penentu diagnosa dini dan prognosa penyakit kusta. (Moura,2008). Pada penelitian Silva dkk (2007) mendapatkan antibodi PGL-1 dan C reactive protein (CRP) meningkat pada kusta tipe MB yang mengalami reaksi ENL. Juga Zenha dkk (2009) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa ada hubungan antara kadar antibodi PGL-1 dengan jumlah bakteri (BI) pada kusta tipe MB, yang cenderung mengalami reaksi ENL.

Dari latar belakang diatas, akan diteliti apakah ada hubungan TGF- β dengan kejadian ENL berulang berdasarkan kadar antibodi IgM anti PGL-1 dan Kortisol.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

- 1.2.1. Apakah ada perbedaan kadar serum TGF- β antara penderita kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang ?
- 1.2.2. Apakah ada perbedaan kadar serum IgM anti PGL-1 antara penderita kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang ?
- 1.2.3. Apakah ada perbedaan kadar serum Kortisol antara penderita kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang ?
- 1.2.4. Apakah ada hubungan TGF- β dengan reaksi ENL berulang berdasarkan kadar IgM anti PGL-1 dan Kortisol .

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan mengungkap hubungan TGF- β dengan reaksi Eritema Nodosum Leprosum berulang berdasarkan antibodi IgM anti PGL-1 dan Kortisol

1.3.2. Tujuan khusus

1.3.2.1. Mengkaji perbedaan kadar serum TGF- β antara penderita kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang.

1.3.2.2. Mengkaji perbedaan kadar serum antibodi IgM anti PGL- 1 antara penderita kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang.

1.3.2.3. Mengkaji perbedaan kadar serum kortisol antara penderita kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang.

1.3.2.4. Melakukan analisis hubungan antara TGF- β dengan reaksi ENL berulang berdasarkan kadar IgM anti PGL-1 dan Kortisol

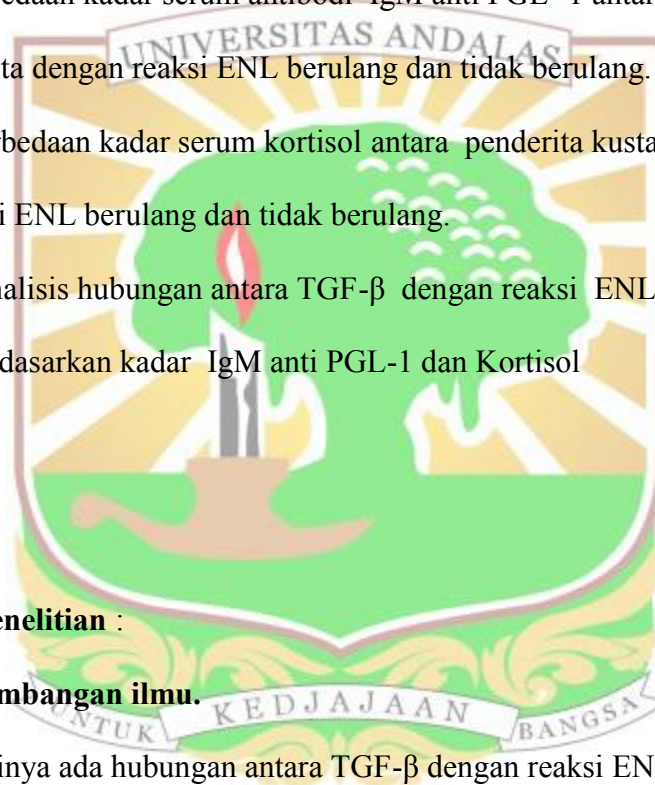
1.4. Manfaat Hasil Penelitian :

1.4.1. Manfaat pengembangan ilmu.

Dengan terbuktinya ada hubungan antara TGF- β dengan reaksi ENL berdasarkan IgM anti PGL-1 dan Kortisol maka dapat diketahui patogenesis reaksi ENL berulang.

1.4.1. Manfaat praktis.

Dengan diketahui hubungan kadar serum TGF- β dengan reaksi ENL berulang berdasarkan antibodi IgM anti PGL-1 dan Kortisol maka diharapkan dapat mendeteksi secara dini timbulnya reaksi ENL sehingga



dapat sebagai dasar penelitian dan pengembangan, penyempurnaan pencegahan dan penatalaksanaan penderita kusta dengan reaksi ENL berulang.

